

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/001021

International filing date: 08 April 2005 (08.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2004-0024734  
Filing date: 10 April 2004 (10.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 May 2005 (17.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



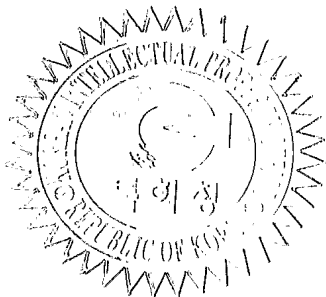
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0024734  
Application Number

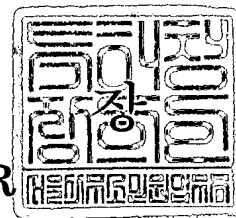
출원 년 월 일 : 2004년 04월 10일  
Date of Application APR 10, 2004

출원인 : 한미약품 주식회사  
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



2004 년 06 월 03 일

특 허 청  
COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.04.10
【발명의 명칭】	H M G -C o A 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제 및 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】	EXTENDED RELEASE ORAL FORMULATION OF HMG-CoA REDUCTASE INHIBITOR AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한미약품 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	우종수
【성명의 영문표기】	W00, Jong Soo
【주민등록번호】	670927-1691628
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 914 대월마을 821-105
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이홍기
【성명의 영문표기】	YI, Hong Gi
【주민등록번호】	720815-1382124
【우편번호】	441-708
【주소】	경기도 수원시 권선구 호매실동 삼익2차APT 202동 604호
【국적】	KR



0040024734

출력 일자: 2004/6/3

【발명자】

【성명의 국문표기】 지문혁  
【성명의 영문표기】 CHI, Moon Hyuk  
【주민등록번호】 730930-1807635  
【우편번호】 441-360  
【주소】 경기도 수원시 권선구 고색동 290-60 201호  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 류재국  
【성명의 영문표기】 RYU, Jae Kuk  
【주민등록번호】 710614-1797813  
【우편번호】 441-360  
【주소】 경기도 수원시 권선구 고색동 태산1차APT 102동 1506호  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 정시영  
【성명의 영문표기】 JUNG, Si Young  
【주민등록번호】 751030-1691911  
【우편번호】 441-360  
【주소】 경기도 수원시 권선구 고색동 290-4 302호  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김용일  
【성명의 영문표기】 KIM, Yong Il  
【주민등록번호】 790306-1777310  
【우편번호】 441-340  
【주소】 경기도 수원시 권선구 구운동 913-5 202호  
【국적】 KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
이현실 (인) 대리인  
장성구 (인)

## 【수수료】

【기본출원료】	0	면	38,000	원
【가산출원료】	29	면	0	원
【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	17	항	653,000	원
【합계】	691,000	원		

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 생체이용률이 증가된 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 환원효소 억제제의 경구투여용 지속성 서방형 제제에 관한 것으로, 구체적으로 HMG-CoA 환원효소 억제제, 가용화제 및 안정화제를 포함하는 고체분산체, 서방화 조성담체 및 겔수화 촉진제를 포함하는, HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 HMG-CoA 환원효소 억제제의 서방형 제제는 제조방법이 간단하고 경제적이며, 경구투여 후 HMG-CoA 환원효소 억제제를 체내에서 24시간에 걸쳐 균일한 속도로 방출하여 혈중 약물 농도를 일정하게 유지하므로 효과적으로 혈청 지질농도를 감소시킬 수 있다.

## 【대표도】

도 2

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제 및 이의 제조방법{EXTENDED RELEASE ORAL FORMULATION OF HMG-CoA REDUCTASE INHIBITOR AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF}

## 【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 4에서 제조된 고체분산체의 용해도를 측정한 결과이고,

도 2는 본 발명의 실시예 5에서 제조된 서방형 제제의 회전속도에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이고,

도 3은 본 발명의 실시예 5 내지 7에서 제조된 서방형 제제의 잔탐검의 양에 따른 용출 시험 결과를 나타낸 것이고,

도 4는 본 발명의 실시예 8 내지 10에서 제조된 서방형 제제의 HPMC 2208의 양에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이고,

도 5는 본 발명의 실시예 1에서 제조된 고체분산체의 경구투여 후 심바스타틴의 혈중 농도변화를 나타낸 것이고,

도 6은 본 발명의 실시예 1에서 제조된 고체분산체의 경구투여 후 심바스타틴의 담즙으로의 분포 및 배설 양상을 나타낸 것이다.

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <7> 본 발명은 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 환원효소 억제제, 가용화제 및 안정화제를 포함하는 고체분산체, 서방화 조성담체 및 젤수화 촉진제를 포함하는, HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- <8> 고지혈증 또는 혈청 내 지질의 상승은 심혈관 질환 및 동맥경화증의 발생을 증가시킨다. 고지혈증의 구체적인 유형으로 고콜레스테롤 혈증, 가족성 이상 베타지단백 혈증, 당뇨병 이상 지혈증, 신증 이상 지혈증 및 가족성 복합 고지혈증 등이 있다.
- <9> 고지혈증 또는 고콜레스테롤 혈증을 치료하기 위해 수종의 혈증 지질 저하제가 개발되었다. 통상적으로, 이들 약물은 혈청 지단백 또는 지질의 생성을 감소시키거나, 혈청 또는 혈장 으로부터 지단백 또는 지질의 제거를 향상시키는 작용을 한다. 혈청 지단백 또는 지질의 농도를 저하시키는 약물로 콜레스테롤의 생합성 경로 중의 속도제어 효소인 HMG-CoA 환원효소의 억제제가 있는데, 메바스타틴 (미국특허 제3,983,140호), 메비놀린이라고도 부르는 로바스타틴 (미국특허 제4,231,938호), 프라바스타틴 (미국특허 제4,346,227호 및 제4,410,629호), 프라바스타틴의 락톤 (미국특허 제4,448,979호), 신비놀린이라고 부르는 벨로스타틴 및 심바스타틴 (미국특허 제4,448,784호 및 제 4,450,171호), 리바스타틴, 플루바스타틴, 아토바스타틴 및 세리바스타틴 등이 알려져 있다.
- <10> HMG-CoA 환원효소 억제제는 수 십년 동안 고지혈증의 치료에 사용되어 왔는데, 이들 화합물은 인체 내 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤의 농도를 저하시키고, 일부 개체 내의 HDL-



콜레스테롤 농도를 상승시키는 유리한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다 (Grundi, S.M, et al., *N. Engl. J. Med.* 319(1): 24-32, 25-26 및 31, 1998). HMG-CoA의 작용에 의해 메발로네이트가 합성되는 단계는 콜레스테롤의 생합성 과정 중 초기 단계로 HMG-CoA 환원효소 억제제는 메발로네이트의 생성을 억제함으로써 혈청내 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤의 농도를 저하시키는 효과를 나타낸다 (Grundi, S.M. et al., *N. Engl. J. Med.* 319(1): 24-32, 25-26 및 31, 1998).

<11> 그러나, 기존의 HMG-CoA 환원효소 억제제는 대부분이 속방형 제제로 간독성, 근질환 또는 횡문근 변성 등의 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다 (Garnet, W.R. et al., *Am. J. Cardiol.* 78: 20-25, 1996; The lovastatin pravastatin study group, *Am. J. Cardiol.* 71: 810-815, 1993; Duzovne, C.A. et al., *Am. J. Med.* 91: 25S-30S, 1991; 및 Mantel, G.M. et al., *Am. J. Cardiol.* 66: 11B-15B, 1990).

<12> 이와 같은 속방성 HMG-CoA 환원효소 억제제의 부작용을 예방하거나 완화시키기 위한 방법으로 서방형 제제의 개발이 요구되고 있다. 서방형 제제는 정제 또는 캡셀제로부터 활성성분을 서서히 방출시키도록 설계되어 있어 속방형 제제와 같은 종래 투여제형의 통상적인 투여빈도를 줄일 수 있고 혈중 약물농도를 일정하게 지속시켜 종래 HMG-CoA 환원효소 억제제의 부작용을 저하 또는 감소시킬 수 있다.

<13> 고지혈증 환자에 대해 다수의 서방형 HMG-CoA 환원효소 억제제를 사용한 연구가 이루어져 왔는데, 이들 연구를 통해 HMG-CoA 환원효소 억제제는 85% 이상이 체내에서 흡수된 후 간에서 대부분 대사되고, 5% 이하의 양만이 전신순환계로 이송된다는 것이 확인되었다. 이로부터, HMG-CoA 환원효소 억제제의 전신순환계로의 생체이용률이 매우 낮으며, 그로 인해 혈액 중에 소량 존재하게 된다는 것을 알 수 있다. 따라서, 주로 간에서 효과를 나타내는 HMG-CoA 환원

효소 억제제의 생체이용률뿐만 아니라 간에서의 약물동력학을 파악하는 것 역시 매우 중요하다. HMG-CoA 환원효소 억제제는 속방형 제제일 때 간내 효소에 의한 포화가 단기간에 이루어져 약효가 지속되지 못하는 부작용이 있으나, 이들의 서방형 제제는 간에서의 대사로 인해 혈중농도는 속방형 제제에 비해 낮을 수 있으나, 간내 효소에 의한 포화현상을 억제할 수 있다. 최근 연구에 따르면, HMG-CoA 환원효소 억제제의 서방형 제제가 속방형 제제에 비하여 생체이용률은 산성형과 락톤형 모두 비슷하거나 약간 낮았지만 표적 기관으로의 약물 전달은 더 우수한 것으로 알려져 있고 (John R, *Amer. J. Cardio.* 89: 15, 2002), 이로 인해 서방형 제제가 속방형 제제에 비해 LDL-콜레스테롤의 농도를 보다 효과적으로 저하시킴이 보고되었다 (Monique P, *Am. J. Drug Deliv.* 1(4): 287-290, 2003).

<14> 이에, 본 발명자들은 우수한 서방성을 나타내어 생체이용률이 증가된 HMG-CoA 환원효소 억제제의 새로운 서방형 제제를 개발하고자 연구 노력한 결과, 부작용을 최소화하면서 경구투여 후 활성성분이 균일한 속도로 방출되어 혈중 약물농도를 일정하게 유지할 수 있는 생체이용률이 증가된 HMG-CoA 환원효소 억제제의 새로운 서방형 제제를 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 본 발명의 목적은 HMG-CoA 환원효소 억제제를 체내에서 일정한 속도로 서서히 방출시킬 수 있는 고지혈증 치료를 위한 경구투여용 서방형 제제 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.

**【발명의 구성 및 작용】**

- <16>       상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 HMG-CoA 환원효소 억제제, 가용화제 및 안정화제를 포함하는 고체분산체, 서방화 조성담체 및 겔수화 촉진제를 포함하는, HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제를 제공한다.
- <17>       또한, 본 발명은 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제의 제조방법을 제공한다.
- <18>       이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- <19>       본 발명은 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제를 제조하기 위하여, 먼저 HMG-CoA 환원효소 억제제에 가용화제와 안정화제를 혼합한 후 분무건조법, 용매증발법, 미분쇄 습식법, 용융법, 동결건조법 등을 사용하여 고체분산체를 제조하고, 상기 고체분산체에 하이드로겔 형성 서방화 조성담체와 겔수화 촉진제를 첨가하여 제제화시킨 경구투여용 서방형 제제를 제공한다.
- <20>       본 발명의 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제는 생체 투여시 균일한 속도로 용출되어 일정한 혈중농도를 유지시키므로 단일 투여량으로서 1일 1회 개체에 경구로 투여되어 고지혈증 및 동맥경화증을 예방 및 치료하는데 유용하게 사용될 수 있다.
- <21>       이하, 본 발명의 정제에 사용되는 각 성분의 특성 및 종류를 상세히 설명한다.
- <22>       (i) 약리학적 활성성분

<23> HMG-CoA 환원효소 억제제는 혈중 지단백질 또는 지질의 농도를 저하시켜 고지혈증 및 동맥경화증을 치료할 수 있는 약물로서, 메바스타틴 (미국특허 제3,983,140호), 로바스타틴 (미국특허 제4,231,938호), 프라바스타틴 (미국특허 제4,346,227호 및 제4,410,629호), 프라바스타틴의 락톤 (미국특허 제4,448,979호), 벨로스타틴, 심바스타틴 (미국특허 제4,448,784호 및 제4,450,171호), 리바스타틴, 플루바스타틴, 아토바스타틴 및 세리바스타틴 등이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 심바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용할 수 있다.

<24> (ii) 가용화제

<25> 약물의 용해도가 낮아지면 생체이용률 역시 현저하게 저하되므로 난용성 약물의 서방화에는 먼저 약물을 가용화시켜 약물의 용해도를 높이는 연구가 필수적이다. HMG-CoA 환원효소 억제제로 사용되는 대부분의 약물 역시 수난용성 물질로 알려져 있기 때문에, 본 발명에서는 가용화제를 사용하여 고체분산체를 먼저 제조함으로써 상기 약물의 용해도를 증가시킨다. 본 발명에서 사용가능한 가용화제는 비타민 E TPGS (d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) (Eastman사), 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르 (polyoxyethylene stearic acid ester) (예: 미리즈 [Myrj, ICI사]), 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol), 폴리옥시프로필렌-폴리옥시프로필렌 (polyoxypropylene-polyoxypropylene) 블록 공중합체 (예: 폴록사머 [Poloxamer, BASF사]) 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 서방형 제제에서 가용화제는 활성성분 1 중량부를 기준으로 0.05 내지 20 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 10 중량부로 사용한다.

<26> (iii) 안정화제

<27> 안정화제는 고체분산체 제조시 약물의 산화를 방지하기 위해 첨가되는데, 통상적인 안정화제, 예를 들면 부틸레이티드 히드록시 톨루엔 (BHT), 부틸레이티드 히드록시 아니솔 (BHA), 에리쓰로브산 (Erythorbic acid), 아스코르브산 (ascorbic acid) 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 서방형 제제에서 안정화제는 활성성분 1 중량부를 기준으로 0.01 내지 0.5 중량부, 바람직하게는 0.02 내지 0.1 중량부로 사용한다.

<28> 상기 약리학적 활성성분, 가용화제 및 안정화제를 이용하여 용해도가 향상된 고체분산체를 제조할 수 있다.

<29> 이 외에도, 본 발명의 고체분산체는 분무건조법 등으로 제제화할 경우 보다 작은 입자 크기를 갖는 고체분산체를 골고루 분포시켜 가용화 정도를 향상시키기 위하여 약제학적으로 허용가능한 가용화 담체를 포함할 수 있다. 이러한 가용화 담체로는 전분 및 그의 유도체 (덱스트린, 카르복시메틸스타치 등), 셀룰로오스 및 그의 유도체 (메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 등), 당류 (유당, 설탕, 포도당 등), 규산 및 규산염류 (천연 규산알루미늄, 규산마그네슘 등), 탄산염 (탄산칼슘, 칸산마그네슘, 탄산수소나트륨 등), 폴리옥시에틸렌 유도체, 글리세린 모노스테아린산 등이 사용될 수 있다.

<30> (iv) 서방화 조성담체

<31> 본 발명은 하이드로겔 형성을 위한 서방화 조성담체로 알긴산 나트륨 (Keltone<sup>®</sup> HVCR, Keltone<sup>®</sup> LVF, Kelcosol<sup>®</sup>, Kelset<sup>®</sup>: ISP, USA)과 잔탄검 (Keltrol<sup>®</sup> F; Kelco, USA)을 혼합하여 사용할 수 있고, 여기에 추가적으로 로커스트빈검 (Cesagum<sup>®</sup> LN1, LR 200; Cesalpinia, Italy)을 혼합하여 사용할 수 있다. 일반적으로 알긴산 나트륨은 초기 방출증가 현상

(initial burst effect)이 발생하는 것을 억제시키고, 잔탄검은 형상고정에 기여하여 위장관 운동과 같은 물리적 힘에 의한 용출속도의 차이를 감소시키며, 로커스트빈검은 잔탄검과 혼합되어 더욱 우수하게 형상을 고정시킬 수 있다. 상기 담체 성분들을 특정의 비율로 혼합하여 사용하면 초기 방출증가 현상과 물리적 힘에 의한 용출의 차이를 줄이는 효과를 기대할 수 있다.

<32> 본 발명의 서방형 제제에서, 서방형 조성단체는 활성성분 1 중량부를 기준으로 0.01 내지 0.1 중량부, 바람직하게는 5 내지 25 중량부로 사용한다. 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물을 서방화 조성담체로 사용하는 경우에는 알긴산 나트륨 1 중량부를 기준으로 잔탄검을 0.1 내지 10 중량부로, 바람직하게는 3 내지 6 중량부로 사용한다. 또한, 알긴산 나트륨, 잔탄검 및 로커스트빈검의 혼합물을 서방화 조성담체로 사용하는 경우에는 알긴산 나트륨 1 중량부를 기준으로 잔탄검을 0.2 내지 10 중량부로, 로커스트빈검을 0.1 내지 5 중량부로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 잔탄검을 3 내지 6 중량부로, 로커스트빈검을 0.5 내지 3 중량부로 각각 사용한다.

<33> (v) 젤수화 촉진제

<34> 젤수화 촉진제는 본 발명의 서방형 제제가 생체내 수용액 성분과 접촉시 빠른 수화로 정제 내부 코어까지 수분이 골고루 신속하게 침투하여 비젤화 코어 (Non-gelated core)를 형성하지 않고 하나의 균질상 코어를 형성하게 하는 중요한 성분이다. 본 발명에서 젤수화 촉진제로는 알긴산 프로필렌글리콜에스테르와 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 (HPMC)의 혼합물을 사용한다. 상기 혼합물에서 히드록시프로필메틸셀룰로오즈는 점도가 4,000 내지 100,000 cps 범위에

고, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 1 중량부를 기준으로 알긴산 프로필렌글리콜에스테르를 0.05 내지 20 중량부로, 바람직하게는 0.1 내지 10 중량부로 사용하는 것이 바람직하다.

<35> 본 발명의 서방형 제제에서 겔수화 촉진제는 활성성분 1 중량부를 기준으로 0.1 내지 20 중량부, 바람직하게는 0.5 내지 15 중량부로 사용한다.

<36> 그 외에도 본 발명의 서방형 제제는 경구투여용 고형제제를 제조하기 위해 필요한 약제학적으로 허용되는 첨가제들을 추가로 포함할 수 있는데, 그러한 첨가제의 예로서 결합제, 활택제, 감미제, 부형제 등을 예시할 수 있다. 고형제제의 형성에 필요한 결합제로는 제약분야에서 일반적으로 사용되는 결합제는 어느 것이나 사용될 수 있다. 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오즈, 코포비돈 (Kollidon VA64: BASF, Germany) 등이 사용될 수 있다.

<37> 유동성을 증가시키기 위한 활택제로는 제약분야에서 일반적으로 사용되는 활택제는 어느 것이나 사용될 수 있다. 예를 들면, 경질무수규산, 스테아린산의 아연 또는 마그네슘 염 등이 사용될 수 있다.

<38> 또한, 본 발명은 상기와 같은 조성의 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제를 제조하는 방법을 제공한다.

<39> 본 발명의 제조방법은

<40> 1) HMG-CoA 환원효소 억제제와 가용화제 및 안정화제를 혼합한 후 고체분산체를 제조하는 단계;

<41> 2) 상기 고체분산체에 서방화 조성담체 및 겔수화 촉진제를 균질하게 혼합하는 단계;

- <42> 3) 상기 혼합물에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 첨가하여 건식 혼합한 후 제제화하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- <43> 추가적으로 상기와 같이 제조된 정제의 표면에 제약분야에서 일반적으로 사용되는 코팅제, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 폴리비닐알콜 등을 이용하여 수용성 피막을 형성할 수 있다.
- <44> 단계 1)에서는 고체분산체의 제조를 위해 제약분야에서 널리 알려진 분무건조법, 용매증발법, 미분쇄습식법, 용융법, 동결건조법 등을 사용할 수 있으며, 고체분산체의 크기는 직경 5 내지 200  $\mu\text{m}$  이하인 것이 바람직하다. 고체분산체의 제조를 위해 HMG-CoA 환원효소 억제제와 가용화제 및 안정화제를 용해시키기 위한 용매로는 물, 에탄올 또는 메틸렌 클로라이드 등을 사용할 수 있다.
- <45> 단계 3)에서 얻어진 건식 혼합물은 직타법을 이용해 정제로 압축하거나 압축한 후 분쇄하여 타정함으로써 정제로 제조될 수 있다.
- <46> 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- <47> 실시예 1 내지 4: 고체분산체의 제조
- <48> 심바스타틴 (한미정밀화학, 대한민국), 비타민 E TPGS (Eastman사, USA), BHT (UENO Fine Chemical사, USA) 및 HPMC 2910 (Shin-Etsu사, Japan)을 하기 표 1과 같은 조성으로 성분



들을 에탄올 및 정제수에 용해시킨 후 분무건조법을 이용해 평균 입경 100  $\mu\text{m}$  이하의 고체분산체를 제조하였다

<49> 【표 1】

실시예 \ 조성 (mg/분산체)	심바스타틴	비타민 E TPGS	BHT	HPMC 2910
1	40	×	×	100
2	40	80	2	100
3	40	40	2	100
4	40	40	2	50

<50> 실시예 5 내지 13: 경구용 서방형 제제의 제조

<51> 실시예 1과 동일한 방법으로 심바스타틴, 비타민 E TPGS, Myrj, BHT 및 HPMC 2910을 혼합하여 고체분산체를 제조한 후, 상기 고체분산체와 알긴산 나트륨 (ISP사, USA), 잔탄검 (Kelco사, USA), 로커스트빈검 (Cesalpinia사, Italy), 알긴산 프로필렌글리콜에스테르 (ISP사, USA), HPMC 2208 (Shin-Etsu사, Japan) 및 코포비돈 (BASF, Germany)을 혼합기에 충전시키고 이를 약 30분 동안 혼합하였다. 상기 혼합물에 스테아린산 마그네슘과 경질무수규산 분말을 제40호 메쉬체를 통과시킨 후 첨가하였다. 이를 5분간 잘 혼합한 후 성형조립기를 사용하여 만든 덩어리 (mass)를 20 내지 80 메쉬 사이즈의 파립으로 만든 후 통상의 압력을 이용하여 타정기 상에서 타정하였다. 각 성분의 함량은 하기 표 2 내지 표 4에 나타내었고, 상기 와 동일한 방법으로 실시예 6 내지 12의 경구용 서방형 제제를 제조하였다. 단, 모든 실시예에 사용된 히드록시프로필셀룰로오스 (HPMC) 2208은 점도 100,000 cps이고, 실시예 11 및 12는 활성성분으로 심바스타틴 대신에 각각 로바스타틴과 플루바스타틴을 사용하였다.

&lt;52&gt; 【표 2】

성분 (mg/정제)	심바 스타 틴	비타 민 E TPG S	Myrj	BHT	HPMC 2910	알긴산 나트륨	잔탄 검	로커스 트빈검	알긴산 프로필 렌글리 콜레스 테르	HPMC 2208	코포 비돈	경질무 수규산	스테아 린산 마그네 슘
실시예													
5	40	40	0	2	50	36	100	60	36	160	35	10	2
6	40	40	0	2	50	36	120	60	36	160	35	10	2
7	40	40	0	2	50	36	160	60	36	160	35	10	2
8	40	40	0	2	50	36	160	60	36	40	35	10	2
9	40	40	0	2	50	36	160	60	36	80	35	10	2
10	40	40	0	2	50	36	160	60	36	120	35	10	2
11	40	0	40	2	50	36	120	60	36	160	35	10	2

&lt;53&gt; 【표 3】

성분 (mg/정제)	로바스 타틴	비타민 E TPGS	BHT	HPMC 2910	알긴산 나트륨	잔탄검	로커스 트빈검	알긴산 프로필 렌글리 콜레스 테르	HPMC 2208	코포비 돈	경질무 수규산	스테아 린산 마그네 슘
실시예												
12	60	20	2	50	36	150	50	30	110	35	10	2

&lt;54&gt; 【표 4】

성분 (mg/정제)	폴루바 스타틴	비타민 E TPGS	BHT	HPMC 2910	알긴산 나트륨	잔탄검	로커스 트빈검	알긴산 프로필 렌글리 콜레스 테르	HPMC 2208	코포비 돈	경질무 수규산	스테아 린산 마그네 슘
실시예												
13	80	60	2	60	40	150	80	35	110	35	10	2

&lt;55&gt; 시험예 1: 고체 분산체의 수용해도 시험



- <56> 실시예 1의 비교군, 실시예 2 내지 4의 고체분산체와 대조군으로 심바스타틴 원료에 대하여 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제1법 (배스켓법; basket)에 따른 용출장치를 사용하여 하기 조건으로 정제수에서의 용해도 양상을 살펴보았다.
- <57> 용출시험장치: Erweka DT 80 (Erweka사, Germany)
- <58> 용출액: 정제수 900 ml
- <59> 용출액의 온도:  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- <60> 회전속도: 50, 100 및 150 rpm
- <61> 분석법: 액체 크로마토그래피법
- <62> 칼럼: 코스모실 (Cosmosil) C<sub>18</sub> (Nacalai tesque사)
- <63> 이동상: 아세토니트릴/pH 4.0 완충용액\*
- <64> 유속: 1.5 ml/분
- <65> 검출기: 자외부 흡광광도계 (238 nm)
- <66> 주입량: 20  $\mu\text{l}$
- <67> \* pH 4.0 완충용액: 3 ml의 빙초산을 1 l의 정제수에 첨가하고 잘 혼합한 후 NaOH를 사용하여 pH를 4.0으로 맞추어 제조하였다.
- <68> 도 1에 나타난 바와 같이, 심바스타틴을 비타민 E TPGS 및 HPMC와 혼합한 후 분무 건조 (spray dry)할 경우 용해도가 증가됨을 볼 수 있으며, HPMC의 양보다는 비타민 E TPGS의 양에 의존적으로 용해도가 증가됨을 알 수 있다.
- <69> 시험예 2: 회전 속도에 따른 용출시험

<70> 실시예 6에서 제조된 제제를 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제1법 (패들법: Paddle)에 따라 시험하면서 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 및 24시간째에 용출된 심바스타틴의 양을 하기 분석조건에 따라 시험하였다. 상기에서 시간대별로 채취된 시료에 전 세정된  $\text{MnO}_2$  (USP 심바스타틴 정제 1항 참고) 40 mg을 넣고 30분간 반응시킨 후 3,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 전처리하였다. 이와 같이 전처리된 시료들을 자외부 흡광광도계로 측정하여 247 nm에서의 흡광도에서 257 nm의 흡광도를 뺀 값으로 실제 흡광도 값을 계산하였다.

<71> 용출시험장치: Erweka DT 80

<72> 용출액: 0.5% 소듐 라우릴 설페이트 (SLS)를 포함하는 0.01 M 인산나트륨 완충용액 (pH 7.0)

<73> 용액의 온도:  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

<74> 회전속도: 50, 100 및 150 rpm

<75> 분석법: 자외부 흡광광도법 (247 nm 및 257 nm)

<76> 방출량 계산: 누적방출량 (Cumulative release amount)으로 계산

<77> 도 2에 나타난 바와 같이, 회전속도에 따라 약물 용출의 차이가 적어 재현성있는 생체이용률을 기대할 수 있다.

<78> 시험예 3: 잔탄검의 양에 대한 용출시험

<79> 실시예 5 내지 7에서 제조된 제제를 사용하여 시험예 2와 동일한 방법으로 100 rpm에서 용출시험을 수행한 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 잔탄검의 양이 증가할수록 용출속도가 저하됨을 알 수 있다. 이로부터 잔탄검이 서방화 담체로서 작용하며, 잔탄검의 양이 증가할수록 강력한 강도를 갖는 하이드로 겔이 형성됨을 유추할 수 있다.

<80> 시험예 4: HPMC 2208의 양에 대한 용출시험

<81> 실시예 8 내지 10에서 제조된 제제를 사용하여 시험예 2와 동일한 방법으로 100 rpm에서 용출시험을 수행한 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, HPMC의 양이 증가할수록 용출률이 증가하는 경향을 나타내었으나, 일정 농도 이상에서는 감소하였다. 이는 HPMC가 겔수화 촉진제로 작용하지만 일정량 이상이 첨가되면 오히려 서방화 담체로 작용할 수 있음을 나타내는 것이다.

<82> 시험예 5: 경구 흡수성 시험과 담즙으로의 분포 및 배설시험

<83> 본 발명에 따른 경구용 제제의 생체흡수율과 서방효과를 비교하고, 대상 약물의 주 작용 부위인 간에서의 효과를 조사하기 위하여, 랫트를 이용한 경구 투여시 생체흡수율과 담즙으로의 분포 및 배설시험을 하기와 같이 실시하였다. 이때, 시험약제로는 실시예 6에서 제조된 서방형 제제를 사용하였고, 대조약제로는 심바스타틴의 속방형 제제인 조코정 (한국 엠에스디)을 사용하였다.

<84> 스프라그-다우리계 웅성 랫트 (체중 250 g, 14-15주령)를 검체당 각각 5마리씩 사용하였고, 동일한 조건의 우리 속에서 4일 이상 랫트를 사육하면서 일정한 양의 통상적인 랫트용 고체사료 및 물을 공급하였다. 랫트를 48시간 이상 절식시킨 후 시험에 사용하였으며, 절식시에는 물을 자유롭게 마실 수 있게 하였다. 약물을 투여하기 전에 에테르 마취를 시키고, 사지를 결박한 다음 대퇴부 동맥, 대퇴부 정맥, 담즙관 (bile duct)에 각각 삽관하여, 혈액 채취와 담즙 채취를 동시에 할 수 있도록 수술하였다. 손실된 체액은 정맥을 통해 생리 식염수를 투여하여 보충시켰다. 그 후, 랫트 체중 1 kg 당 심바스타틴 10 mg 해당량으로 시험제제 또는

대조제제를 랫트용 경구캡셀에 넣은 다음 투여용 기구를 이용하여 경구 투여하였다. 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 3, 5, 7, 9, 12 및 24시간이 경과된 때에 각각 채혈하였고, 담즙은 투여 후 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12 및 24시간이 경과된 후에 채취하였다.

<85> 심바스타틴의 혈중 농도와 담즙에서의 분석은 하기와 같이 실시하였다.

<86> 100  $\mu$ l씩의 혈장과 담즙 각각에 메탄올 200  $\mu$ l를 가하고 혼합한 후 진탕하였다. 이를 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하고 상등액을 취하여 0.22  $\mu$ m 여과지로 여과한 후, LC-MS를 이용하여 하기 조건으로 분석하였고, 그 결과를 도 5 및 도 6에 각각 나타내었다.

<87> 칼럼: Waters Oasis HLB (2.1 $\times$ 50 mm)

<88> 이동상: 아세토니트릴, 물, 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (포름산으로 pH 4.5 적정)의 농도구배 시스템 (Gradient system)

<89> 주입용량: 50  $\mu$ l

<90> 유속: 0.3 ml/분

<91> 검출: SIR 모드 m/z:419.4 (심바스타틴), 435.3 (심바스타틴산)

<92> 도 5에 나타난 바와 같이, 본 발명의 서방형 제제의  $C_{\max}$ 는 79.4 ng/ml, AUC는 249.0

ng·hr/ml의 값을 나타내어 속방형 제제의  $C_{\max}$  88.1 ng/ml과 AUC 266.2 ng·hr/ml에 비해 약간 낮게 나타났으나, 목적하는 수준의 서방효과를 나타냄을 확인하였다. 또한, 도 6에 나타난 바와 같이, 담즙으로의 분포 및 배설시험에서는 간에서 본 발명의 서방형 제제의 분포 및 대사가 더 많이 이루어진 것으로 나타났는데, 이로부터 본 발명의 서방형 제제가 간에서는 속방형 제제보다 오히려 더 나은 효과를 보이는 것을 알 수 있었다. HMG-CoA 환원효소 억제제가 95% 이

상이 간에서 대사가 이루어지고, 간에 약효를 나타내는 약물임을 고려할 때, 본 발명의 서방형 제제는 HMG-CoA 환원효소 억제제의 약물 투여제형으로 매우 효과적임을 알 수 있다.

<93> 시험예 6: 고지혈증 유발 랫트에 미치는 콜레스테롤 및 중성지질 저하작용

<94> 고콜레스테롤 식이에 의한 고지혈증 유발에 대하여 본 발명에 따르는 HMG-CoA 환원효소 억제제의 서방형 제제의 치료효과를 조사하기 위하여, 고지혈증 유발 랫트에 본 발명의 서방형 제제를 투여한 후 콜레스테롤 및 중성지질의 농도를 측정하였다.

<95> 구체적으로, 고지혈증 유발용 사료의 조제 및 병태모델의 작용은 니호 등의 방법 (Niiho et al., *Yakugaku Zasshi* 110: 604-611, 1991)에 따라 시행하였다. 고콜레스테롤 식이는 정상 식이용 동물 사료를 분쇄한 후 40 메쉬체로 걸러서 5% 콜레스테롤, 0.25% 콜산, 2.5% 올리브 오일을 첨가하고 잘 혼합하여 사용하였다.

<96> 실험 동물은 스프라그-다워리계 랫트 4 내지 5주령 숫컷 24마리를 사용하였다. 투여 개시 전에 체중을 측정하여 평균체중 및 분산을 균질하게 한 후 평균체중이 202 $\pm$ 5 g이 되도록 6 마리씩 4군으로 나누었다. 본 시험은 온도 23 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 상대습도 55 $\pm$ 5%로 설정된 사육실에서 실시하였다.

<97> 제1군은 실험기간 동안 고콜레스테롤 식이를 계속 투여하면서 치료 약물로 처리하지 않은 대조군이고, 제2군은 고콜레스테롤 식이 투여와 함께 랫트에게 대조 약물로서 조코정을 랫트용 캡슐에 넣어서 1일 1회 체중 1 kg당 심바스타틴 5 mg이 되도록 투여하였다. 제3군은 고콜레스테롤 식이 투여와 함께 랫트에게 실시예 6에서 제조된 서방형 제제를 랫트용 캡슐에 넣

어서 1일 1회 체중 1 kg당 심바스타틴 5mg이 되도록 투여하였고, 제4군은 고콜레스테롤 식이 및 치료약물을 투여하지 않은 정상군으로 하였다.

<98> 이상의 약물 투여를 2주간 지속한 다음 동물을 처사시켜 혈청을 채취한 후 혈청 중의 총 콜레스테롤 (total cholesterol) 및 중성지질 (triglyceride) 농도를 효소반응법을 이용하여 측정하였고, 그 결과를 하기 표 5 및 표 6에 나타내었다.

<99> 【표 5】

동물군	총 콜레스테롤* (mg/dl)	대조군에 대한 콜레스테롤 농도의 비율 (%)
제1군 (대조군)	671.5 ± 84.1	100
제2군 (조코정)	567.9 ± 93.2	84.6
제3군 (실시예 1)	453.0 ± 77.0	67.5
제4군 (정상군)	81.0 ± 8.2	-
*총 콜레스테롤 농도의 평균치 ± 표준편차		

<100> 【표 6】

동물군	중성지질* (mg/dl)	대조군에 대한 중성지질 농도의 비율 (%)
제1군 (대조군)	242.4 ± 12.6	100
제2군 (조코정)	187.0 ± 24.6	77.1
제3군 (실시예 1)	157.0 ± 18.0	64.8
제4군 (정상군)	120.3 ± 10.1	-
*중성지질 농도의 평균치 ± 표준편차		

<101> 상기



표 5 및 표 6에 타난 바와 같이, 2주간의 고콜레스테롤 식이의 투여 결과, 정상군인 제4군에 비해 대조군인 제1군에서 혈중 콜레스테롤 및 중성지질 수치가 각각 8배 및 2배 이상 상승하였다. 2주간 고콜레스테롤 식이와 약물을 동시에 투여한 제2군 (조코정) 및 제3군 (실시에 1의 고체분산체)에서는 모두 대조군에 비해 콜레스테롤 및 중성지질의 수치 상승이 억제되었다. 특히, 본 발명에 따르는 서방형 제제의 혈중 콜레스테롤 및 중성지질 억제효과가 기존의 속방형 제제에 비해 높음을 알 수 있었다. 이는 본 발명의 서방형 제제가 간에서 더욱 지속적으로 작용한 결과라고 볼 수 있다.

#### 【발명의 효과】

<102>       상기에서 살펴 본 바와 같이, 본 발명의 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제는 생체 투여시 균일한 속도로 용출되어 일정한 혈중농도를 유지할 수 있을 뿐 아니라 단일 투여량으로서 1일 1회 투여에 의해 혈청 지질을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

HMG-CoA 환원효소 억제제, 가용화제 및 안정화제를 포함하는 고체분산체, 서방화 조성담체 및 겔수화 촉진제를 포함하는, HMG-CoA 환원효소 억제제의 경구투여용 서방형 제제.

**【청구항 2】**

제 1항에 있어서,

HMG-CoA 환원효소 억제제 1 중량부에 대하여 가용화제 0.05 내지 20 중량부, 안정화제 0.01 내지 0.1 중량부, 서방화 조성담체 3 내지 30 중량부 및 겔수화 촉진제 0.1 내지 5 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 3】**

제 1항에 있어서,

HMG-CoA 환원효소 억제제가 메바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 프라바스타틴의 락톤, 벨로스타틴, 심바스타틴, 리바스타틴, 플루바스타틴, 아토바스타틴 및 세리바스타틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 4】**

제 3항에 있어서,

HMG-CoA 환원효소 억제제가 심바스타틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 5】**

제 1항에 있어서,

가용화제가 비타민 E TPGS, 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르 (polyoxyethylene stearic acid ester, Myrj), 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol) 및 폴리옥시프로필렌-폴리옥시프로필렌 (polyoxypropylene-polyoxypropylene) 블록 공중합체로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 6】**

제 1항에 있어서,

안정화제가 부틸레이티드 히드록시 톨루엔 (BHT), 부틸레이티드 히드록시 아니솔 (BHA), 에리쓰르브산 (Erythorbic acid) 및 아스코르브산 (ascorbic acid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 7】**

제 1항에 있어서,

고체분산체가 약제학적으로 허용가능한 가용화 담체를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 8】**

제 1항에 있어서,

서방화 조성담체가 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물인 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

**【청구항 9】**

제 8항에 있어서,

서방화 조성담체가 알긴산 나트륨 1 중량부에 대하여 잔탄검이 0.1 내지 10 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

## 【청구항 10】

제 8항에 있어서,

서방화 조성담체에 로커스트빈검이 추가로 혼합되는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

## 【청구항 11】

제 10항에 있어서,

로커스트빈검이 알긴산 나트륨 1 중량부에 대하여 0.1 내지 5 중량부로 혼합되는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

## 【청구항 12】

제 1항에 있어서,

겔수화 촉진제가 알긴산 프로필렌글리콜에스테르와 히드록시프로필메틸셀룰로오즈의 혼합물인 것을 특징으로 하는 서방형 제제..

## 【청구항 13】

제 12항에 있어서,

겔수화 촉진제가 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 1 중량부에 대하여 알긴산 프로필렌글리콜에스테르를 0.05 내지 20 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

## 【청구항 14】

제 12항에 있어서,

히드록시프로필메틸셀룰로오즈가 4,000 내지 100,000 cps 범위의 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

## 【청구항 15】

제 1항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 결합제 또는 활택제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 제제.

## 【청구항 16】

- 1) HMG-CoA 환원효소 억제제와 가용화제 및 안정화제를 혼합하여 고체분산체를 제조하는 단계;
- 2) 상기 고체분산체에 서방화 조성담체 및 겔수화 촉진제를 균질하게 혼합하는 단계;
- 3) 상기 혼합물에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 첨가하여 건식 혼합한 후 제제화하는 단계를 포함하는, 제 1항의 서방형 제제의 제조방법.

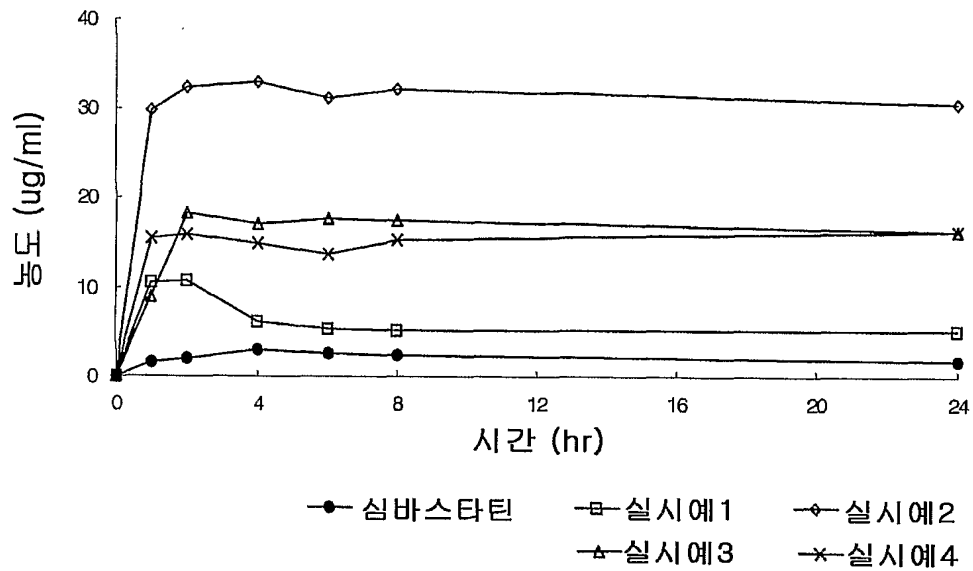
## 【청구항 17】

제 16항에 있어서,

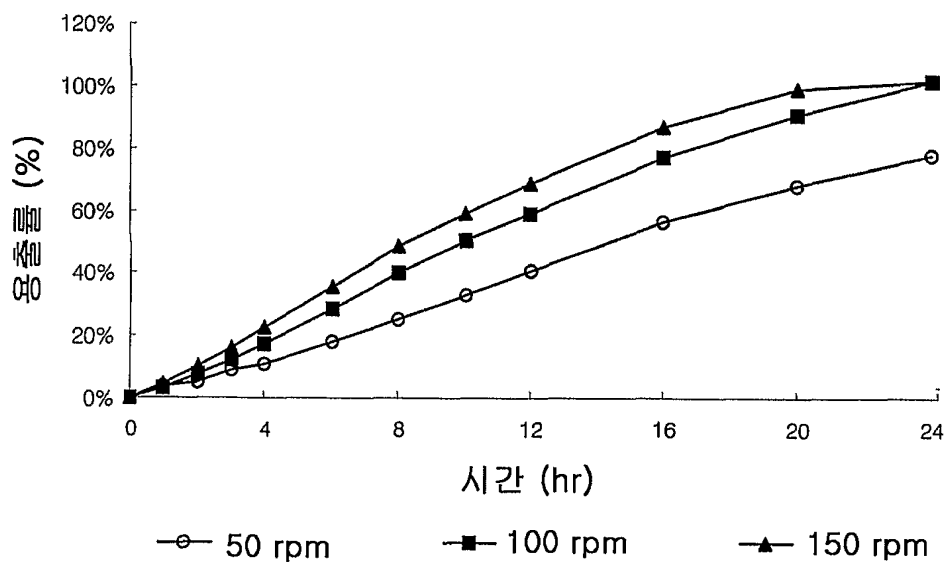
고체분산체가 분무건조법, 용매증발법, 미분쇄 습식법, 용융법 및 동결건조법으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【도면】

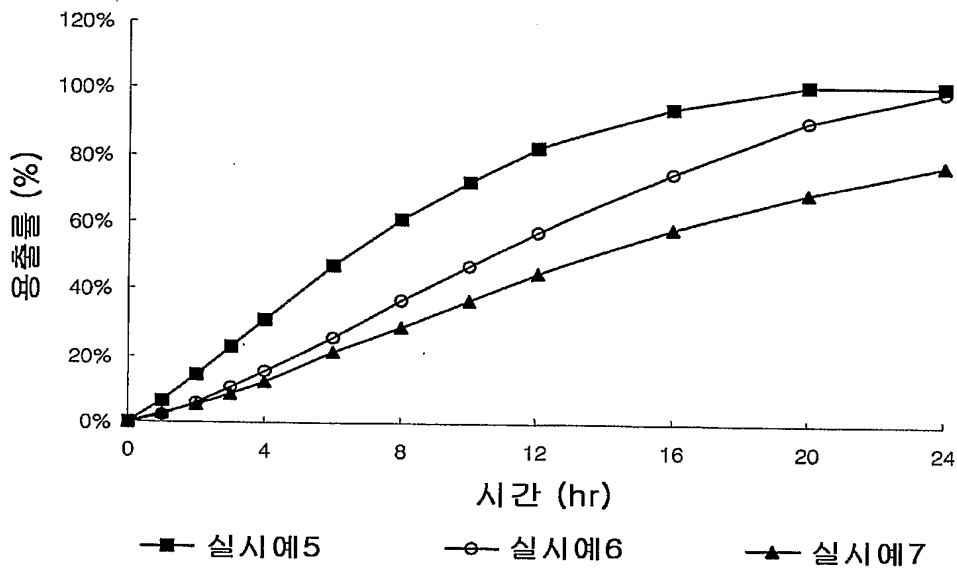
【도 1】



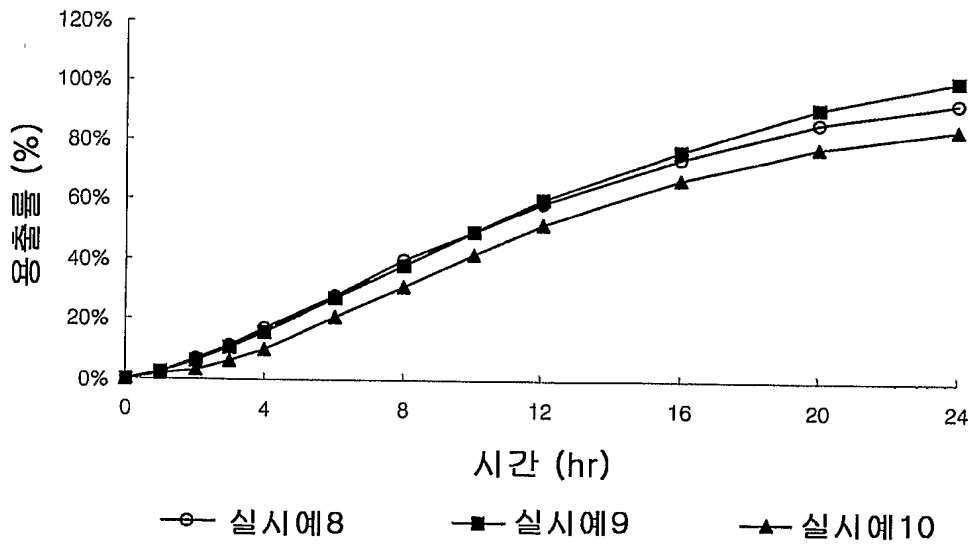
【도 2】



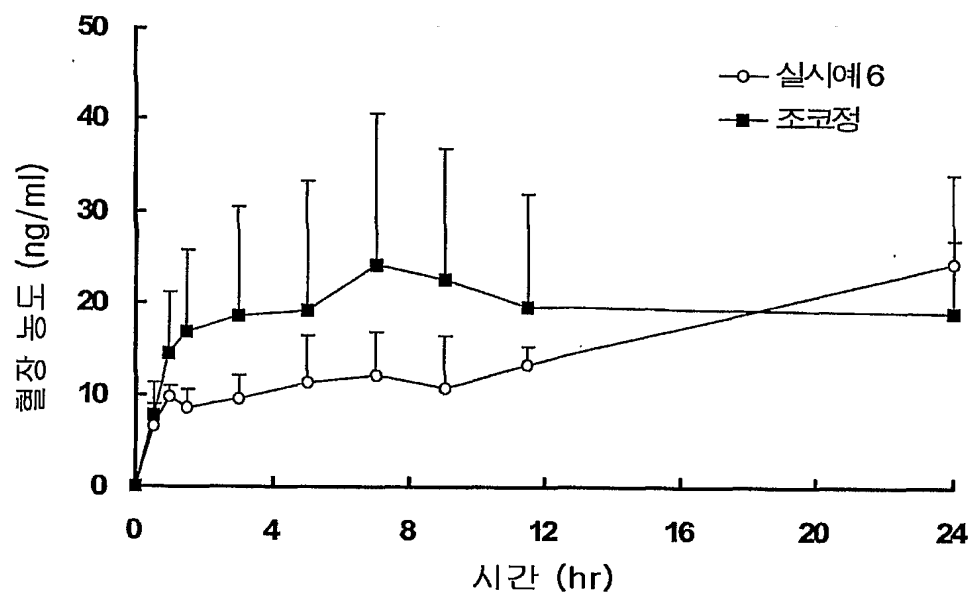
【도 3】



【도 4】



【도 5】



【도 6】

